

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001517

International filing date: 02 February 2005 (02.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-032588
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

07. 2. 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 9 日
Date of Application:

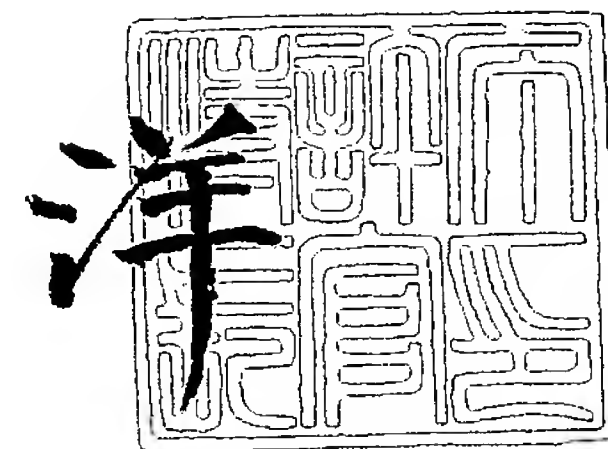
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 8 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 3 2 5 8 8]

出 願 人 ニプロ株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 1 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 16-010
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 9/16
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 甲斐 俊哉
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 片山 直久
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 横江 淳一
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 佐藤 誠
【特許出願人】
 【識別番号】 000135036
 【氏名又は名称】 ニプロ株式会社
 【代表者】 佐野 實
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 003919
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤であって、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第二の粒子との混合物を含む固形透析用製剤。

【請求項 2】

第一の粒子が塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層を有し、第二の粒子が塩化カリウム、塩化カルシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層を有する、請求項 1 記載の固形透析用製剤。

【請求項 3】

第一の粒子および第二の粒子に、さらにブドウ糖を含む第三の粒子が混合された、請求項 1 記載の固形透析用製剤。

【請求項 4】

さらに酢酸を含有してなる請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の固形透析用製剤。

【請求項 5】

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤の製造方法において、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化カルシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第一の造粒物、塩化ナトリウム粒子に塩化マグネシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第二の造粒物及び酢酸を混合することを特徴とする、固形透析用剤の製造方法。

【請求項 6】

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤の製造方法であって、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化カルシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第一の造粒物、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化マグネシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第二の造粒物、ブドウ糖及び酢酸を混合することを特徴とする、固形透析用剤の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 固形透析用剤およびその製造方法

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は重曹含有透析液を調製するための成分を含む固形透析用製剤に関する。さらに詳細には、重曹を含む製剤と、重曹以外の電解質、酸およびブドウ糖を含む製剤とからなる 2 剤型固形透析用製剤、または、重曹を含む製剤、重曹以外の電解質および酸を含む製剤ならびにブドウ糖を含む製剤からなる 3 剤型固形重曹透析用剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

腎機能が低下した患者に血液透析を実施する場合、患者の血液は人工腎臓中で浄化される。この人工腎臓の内部においては透析液が灌流し、透析膜を介して、該血液中の老廃物を透析液側に移行させることが一般に行われる。この透析液としては、酢酸透析液が広く使用されてきたが、近年、透析中の不快症状を激減させる重曹を使用するものに代替されてきている。

【0 0 0 3】

重曹を含む透析液は、通常、電解質成分（例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム）および pH 調整剤（例えば酢酸）を含む液状製剤（以下、液状 A 剤という）と、重曹を含む液状製剤（以下、液状 B 剤という）の 2 種類の透析液製剤から調製される。これらの透析液製剤（液状 A 剤あるいは液状 B 剤）にはブドウ糖などの糖成分が含まれる場合や、これらの製剤には糖成分は含まず、別の糖成分を含む製剤を混合する場合がある。

【0 0 0 4】

従来、液状 A 剤および液状 B 剤は所定濃度に調製された濃厚液の状態で販売され、これらを使用者が水で希釈して使用してきた。しかし、一回の透析で患者一人当たり約 3 0 0 L の透析液を必要とするため、多数の患者に透析治療を行う場合、多量の濃厚液を使用し、水で希釈することが可能である。そこで、透析液を調製する人の負担を軽減し、かつ、省スペース化を計るため、液状 B 剤の成分を粉末化した製剤（以下、B 剤）を使用するケースが多くなってきた。それに伴い、液状 A 剤を粉末化した製剤（以下、A 剤）と B 剤からなる 2 剤型、または A 剤、B 剤に加えてブドウ糖粉末を別剤とした 3 剤型固形重曹透析用製剤が市販されている。さらに、近年 A 剤にブドウ糖を添加した 2 剤型製剤も開発されている。

【0 0 0 5】

A 剤を粉末化した固形重曹透析用剤としては、攪拌造粒装置中の塩化ナトリウムに塩化カリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムの懸濁液を入れ、攪拌混合し、得られた混合物に酢酸ナトリウムを混合し、6 0 °C 以上の温度で混合して得られる A 剤が紹介されている（特許文献 1）。また流動層造粒装置中で流動している塩化ナトリウム粒子に、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの水溶液を噴霧増量して A 剤を得、これに液体酸を配合して混合する流動層法する方法も開示されている（特許文献 2）。

【0 0 0 6】

ブドウ糖を A 剤に含有した粉末化 2 剤型固形重曹透析用製剤としては、重曹以外の電解質、ブドウ糖および液体酸よりなる粉末状の一方の固形製剤（A 剤）と、重曹のみ、重曹および酢酸ナトリウム、または重曹およびブドウ糖よりなる粉末状の他方の固形製剤（B 剤）との二つの組成物よりなる透析用製剤が開示されている（特許文献 3 および 4）。

これらの透析用製剤のうち、A 剤は、重曹以外の電解質およびブドウ糖を攪拌混合機で攪拌混合し、ついで粉砕機で粉砕した後再び混合し、乾式造粒機で造粒した後、液体酸を配合して混合する乾式法や、塩化ナトリウムおよびブドウ糖を攪拌混合機で予め混合し、これを流動層造粒機内で流動させ、これに塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの水溶液を噴霧し、造粒して A 剤を得これに液体酸を配合して混

合する流動層法のいずれかで製造されるものである。

【0007】

しかし、上記した製造方法で得られた透析用剤は、分子中に結晶水を持ち、固結しやすい塩化マグネシウムと塩化カルシウムが造粒物中で共存してお互いに接しているため、保存中の水分の影響により造粒物が固結しやすいという欠点があった。固結が生じると、成分のバラツキが発生し、溶解速度が遅くなるとともに、均一な透析液を調製できなくなる。そのため、水分を完全に遮断し、固結を防止する特別な包装形態、例えばアルミラミネート材等を用いた包装形態が必要であった。また、開封後は速やかに溶かさなければならぬという欠点があった。さらに、A剤にブドウ糖を含む場合には塩化カルシウムと塩化マグネシウムの固結によりブドウ糖の分解が促進されるという大きな欠点もあった。

【0008】

【特許文献1】 特開平6-178802公報

【特許文献2】 特開平2-311418号公報

【特許文献3】 特開平2-311419号公報

【特許文献4】 特開平3-38527号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

上記事情に鑑み、本発明は結晶水を持った塩化カルシウムと塩化マグネシウムが共存し接触することによって保存中に生じる固結を防止し、各成分の含量均一性に富んだ重曹含有固形透析用製剤を提供するとともに、該固結の防止によって、電解質成分およびpH調整剤を含む製剤（A剤）中にブドウ糖が含まれていても分解が生じにくい固形透析用製剤（A剤）を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決するために種々検討した結果、重曹以外の電解質を含む固形透析用製剤（A剤）において、塩化マグネシウムを含み、塩化カルシウムを含まない第1の粒子と、塩化カルシウムを含み、塩化マグネシウムを含まない第2の粒子とを別々に造粒した後、酸とともに混合して固形透析用製剤（A剤）を製造することにより、上記課題が解決されることを見出し、本発明に到達した。

【0011】

すなわち、本発明は、

（1）塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤であって、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第二の粒子との混合物を含有する固形透析用製剤、

（2）第一の粒子が塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層を有し、第二の粒子が塩化カリウム、塩化カルシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層を有する、上記（1）記載の固形透析用製剤、

（3）第一の粒子および第二の粒子に、さらにブドウ糖を含む第三の粒子が混合された、上記（1）記載の固形透析用製剤、

（4）さらに酢酸を含有してなる上記（1）～（3）のいずれかに記載の固形透析用製剤、

（5）塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤の製造方法において、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化カルシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第一の造粒物、塩化ナトリウム粒子に塩化マグネシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第二の造粒物及び酢酸を混合することを特徴とする、固形透析用剤の製造方法、及び

(6) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含む固形透析用製剤の製造方法であって、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化カルシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第一の造粒物、流動層造粒装置内の塩化ナトリウム粒子に塩化マグネシウムを含まない電解質を含む水溶液を噴霧して得られる第二の造粒物、ブドウ糖及び酢酸を混合することを特徴とする、固形透析用剤の製造方法に関する。

【発明の効果】

【0012】

本発明による固形透析用製剤は、塩化カルシウムと塩化マグネシウムが同一粒子中に共存する従来の製剤に比べて、吸湿性の高い塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを別顆粒として存在させることにより吸湿による粒子同士の凝集固結が抑えられるため、使用時に容易に溶解し、各成分の含量均一性にも優れた製剤を提供することができる。また、ブドウ糖を含む粒子が重曹以外の電解質を含む固形透析用製剤（A剤）中に含まれる場合にも、ブドウ糖の着色が無く、安定な固形透析用製剤を提供することが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の固形透析用製剤の第一の粒子は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム以外の電解質を含むコーティング層を有する粒子である。

上記第一の粒子を形成する塩化ナトリウム粒子は、固定状態であって、粒子径が約75～500 μ mの結晶状態であるものが好ましい。前記核粒子は、塩化ナトリウム以外に塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム等の電解質を含んでいてもよい。

上記第一の粒子を形成するコーティング層は、塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有することが好ましい。また、コーティング層には塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

前記塩化マグネシウムとしては、塩化マグネシウム6水和物などが好ましく用いられる。また、前記酢酸ナトリウムとしては、無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム3水和物などが好ましく用いられる。

【0014】

本発明における、第二の粒子は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する粒子である。

上記第二の粒子を形成する塩化ナトリウム粒子は、固定状態であって、粒子径が約75～500 μ mの結晶状態であるものが好ましい。前記核粒子は、塩化ナトリウム以外に塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム等の電解質を含んでいてもよい。

上記第二の粒子を形成するコーティング層は、塩化カリウム、塩化カルシウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有することが好ましい。また、コーティング層には塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

前記塩化カルシウムとしては、塩化カルシウム2水和物、塩化カルシウム1水和物、塩化カルシウム無水物などが用いられる。また、前記酢酸ナトリウムとしては、無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム3水和物などが好ましく用いられる。

【0015】

本発明において、第三の粒子は、ブドウ糖を含有する粒子であれば特に限定されないが、ブドウ糖が流動層造粒、乾式造粒、攪拌造粒などの方法によって造粒された粒子であるか、またはブドウ糖の製造時に篩い分けや結晶化の条件調整等によって結晶の粒子径が第一の粒子および第二の粒子と同程度に調整されたものであることが好ましい。

【0016】

本発明における固形透析用製剤の第一の粒子および第二の粒子は、遠心流動造粒法、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法、攪拌造粒法などによって造粒することができる。

また、第三の粒子であるブドウ糖を造粒する場合にも同様の造粒方法を採用すればよい。好ましくはいずれの組成物も転動攪拌流動層造粒法が用いて製造される。前記第一の粒子、第二の粒子および第三の粒子は、上記した方法により、それぞれの平均粒子径が75~1700 μm となるように造粒される。好ましくは100 μm ~1000 μm の顆粒乃至散剤状に造粒される。これにより、各組成物を均一に混合することができ、均一性に富んだ固形透析用製剤を得ることが出来る。前記第三の粒子であるブドウ糖を造粒せずに用いる場合には、結晶の平均粒子径を100 μm ~1000 μm に調整したブドウ糖を用いることが望ましい。

【0017】

前記第一の粒子、第二の粒子、さらにブドウ糖を添加する場合にはこれに加えて第三の粒子をV型混合機などに投入し、さらに酢酸を加えて混合して、固形透析用製剤を形成する。

混合の順序は特に指定しないが、各組成物および酢酸を同時に混合することが、より好ましい。

【0018】

本発明の固形透析用製剤は、重曹を含む別の固形製剤と所定の配合比で混合された後、水に溶解させて透析液に調製される。また、前記固形透析用製剤および重曹を含む別の固形製剤をそれぞれ水に溶解させて二つの水溶液を調製した後、両者を混合して透析液を調製してもよい。また、前記固形透析用製剤または重曹のいずれかを先に水に溶解させて水溶液を調製した後、残りの製剤を溶解させて透析液を調製してもよい。

【0019】

本発明の固形透析用製剤は、重曹と共に水に溶解させて透析液に調製した場合、該透析液が、例えば下記組成を有する。

Na ⁺	120~150	mEq/L
K ⁺	0.5~3	mEq/L
Ca ²⁺	1.5~4.5	mEq/L
Mg ²⁺	0.1~2.0	mEq/L
Cl ⁻	90~135	mEq/L
CH ₃ COO ⁻	5~15	mEq/L
HCO ₃ ⁻	20~35	mEq/L
ブドウ糖を含む場合	0.5~2.5	g/L

また、上記組成を有する透析液は、pHが7.2~7.4であることが好ましい。

【0020】

以下に、実施例に基づいて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0021】

塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を、精製水323.2重量部に完全に溶解した水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径300 μm の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径500 μm を有する第一の粒子である顆粒状造粒物を得た。次に、塩化カリウム47.0重量部、塩化カルシウム69.5重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を精製水525.4重量部に完全に溶解した水溶液を調製した。流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径300 μm の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径500 μm を有する第二の粒子である顆粒状造粒物を得た。第一、第二の造粒物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し製品とした。

【実施例2】

【0022】

塩化カリウム47.0重量部、塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を、精製水435.8重量部に完全に溶解した水溶液を調製した。転動流動層造粒機(M

P-01, パウレック社製) 中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第一の粒子である顆粒状造粒物を得た。次に、塩化カルシウム69.5重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を精製水413重量部に完全に溶解した水溶液を調製した。流動層造粒機 (MP-01, パウレック社製) 中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第二の粒子である顆粒状造粒物を得た。第一、第二の造粒物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し製品とした。

【実施例 3】

【0023】

実施例1と同様にして、第一および第二の造粒物を得た (いずれも平均粒子径約 $500\mu\text{m}$)。これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000gを調製した。平均粒子径 $180\mu\text{m}$ のブドウ糖粉末1000重量部を転動流動層造粒機 (MP-01, パウレック社製) に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度 60°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液500gを噴霧し、平均粒子径が $450\mu\text{m}$ のブドウ糖造粒物 (第三の造粒物) を得た。第一、第二の造粒物およびブドウ糖造粒物315重量部に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し製品とした。

【実施例 4】

【0024】

ブドウ糖粉末を篩にかけ、 $500\mu\text{m}\sim 850\mu\text{m}$ の範囲のものを調製した。このブドウ糖315重量部をもちいた以外は、実施例3と同様に混合を行い、製品を得た。

【0025】

(比較例 1)

塩化カリウム47.0重量部、塩化カルシウム69.5重量部、塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム206.7重量部を精製水848.8重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機 (MP-01, パウレック社製) 中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1969.8重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $600\mu\text{m}$ を有する顆粒状造粒物を得た。得られた造粒物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し製品とした。

【0026】

(比較例 2)

比較例 1 と同様にして得られた顆粒状造粒物と実施例4と同様にして得られた、 $500\mu\text{m}\sim 850\mu\text{m}$ の範囲の粒子径のブドウ糖315重量部および酢酸42.0重量部をV型混合機で混合し、製品とした。

【0027】

(試験例1)

上記実施例 1 ~ 4 で得られた各試料から、任意に10gを 3 回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製し、該水溶液中の各成分含量を測定した。理論値に対する測定した含量の平均値の割合 (%) 及び変動係数 (CV) (%) を表 1 に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウムはイオンクロマトグラフ、酢酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。

【0028】

(表 1)

	Na	K	Ca	Mg	酢酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	101.2 ±0.32	100.4 ±0.29	99.6 ±0.47	99.8 ±0.21	99.3 ±0.39	101.5 ±0.32	—
実施例2	100.7 ±0.32	99.6 ±0.43	99.4 ±0.35	99.4 ±0.22	99.2 ±0.27	101.3 ±0.41	—
実施例3	100.6 ±0.34	100.6 ±0.41	99.9 ±0.39	99.6 ±0.12	98.9 ±0.45	101.7 ±0.21	99.7 ±0.62
実施例4	101.1 ±0.37	100.6 ±0.25	100.2 ±0.21	100.2 ±0.22	98.5 ±0.32	101.2 ±0.40	99.5 ±0.68

(平均値±CV%)

【0029】

表1より、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

【0030】

(試験例2)

実施例1、実施例3、比較例1及び比較例2の各サンプル50g充填量で、アルミ包装及びテックバリア包装を行い、40℃、75%RHで安定性試験を行った。1箇月後に、任意に各サンプルから10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製し、該水溶液中の各成分含量を測定した。開始時として、別途、各サンプル50gを充填したアルミ包装及びテックバリア包装の製剤を準備し、充填直後に任意に各サンプルから10gを3回採取し、同様にして各成分含量を測定しておいた。理論値に対する測定した各々の含量の平均値の割合(%)及び変動係数(CV)(%)と、各々の性状を表2および3に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウムはイオンクロマトグラフ、酢酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。

【0031】

(表1) 粉末透析液の安定性結果(アルミ包装)

			開始時	1 箇月
実施例 1	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2±0.32	101.0±0.29
		K	100.4±0.29	100.1±0.34
		Ca	99.6±0.47	99.6±0.51
		Mg	99.8±0.21	100.1±0.31
		酢酸	99.3±0.39	99.1±0.41
		Cl	101.5±0.32	101.3±0.32
		Glu	—	—
実施例 3	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6±0.34	101.2±0.37
		K	100.6±0.41	100.2±0.37
		Ca	99.9±0.39	99.6±0.43
		Mg	99.6±0.12	99.4±0.32
		酢酸	98.9±0.45	98.7±0.39
		Cl	101.7±0.21	101.4±0.32
		Glu	99.7±0.62	99.4±0.51
比較例 1	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.3±0.26	101.5±0.37
		K	100.7±0.41	100.1±0.35
		Ca	99.4±0.36	99.3±0.46
		Mg	99.8±0.58	99.5±0.47
		酢酸	99.1±0.52	99.5±0.36
		Cl	101.4±0.46	100.9±0.50
		Glu	—	—
比較例 2	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6±0.46	100.6±0.41
		K	100.4±0.36	100.5±0.39
		Ca	100.1±0.44	99.9±0.46
		Mg	99.8±0.50	99.7±0.44
		酢酸	98.0±0.59	98.4±0.47
		Cl	101.6±0.56	101.3±0.53
		Glu	99.4±0.69	99.5±0.71

(平均値±CV%)

【0032】

(表3) 粉末透析液の安定性結果 (テックバリア包装)

			開始時	1 箇月
実施例 1	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2±0.32	101.3±0.42
		K	100.4±0.29	100.1±0.36
		Ca	99.6±0.47	100.4±0.37
		Mg	99.8±0.21	99.6±0.31
		酢酸	99.3±0.39	99.6±0.32
		Cl	101.5±0.32	101.1±0.30
		Glu	—	—
実施例 3	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6±0.34	101.0±0.29
		K	100.6±0.41	100.2±0.34
		Ca	99.9±0.39	100.2±0.34
		Mg	99.6±0.12	99.6±0.29
		酢酸	98.9±0.45	99.1±0.33
		Cl	101.7±0.21	101.4±0.19
		Glu	99.7±0.62	99.5±0.67
比較例 1	性 状		白色の粉末	白色でやや固結
	含 量	Na	101.3±0.26	101.4±0.64
		K	100.7±0.41	99.4±1.21
		Ca	99.4±0.36	100.2±3.04
		Mg	99.8±0.58	99.4±3.32
		酢酸	99.1±0.52	99.3±1.12
		Cl	101.4±0.46	101.7±0.72
		Glu	—	—
比較例 2	性 状		白色の粉末	黄色で固結
	含 量	Na	100.6±0.46	101.4±0.82
		K	100.4±0.36	99.3±2.36
		Ca	100.1±0.44	98.7±2.31
		Mg	99.8±0.50	101.2±4.50
		酢酸	98.0±0.59	98.4±1.59
		Cl	101.6±0.56	101.2±0.96
		Glu	99.4±0.69	98.4±3.69

(平均値±CV%)

【0033】

表2および表3より、水分を透過しないアルミ包装で保存した場合には、各試料とも固結は発生せず、各成分の含量と均一性は良好であった。しかし、水分が透過するテックバリ包装で保存した場合には、比較例1および2で製造した試料は、保存中に水分の影響で固結が生じており、また比較例2の試料ではブドウ糖の着色（黄変）が認められた。

この影響により、表 3 に示した 1 箇月保存製剤の各成分含量の変動係数から分かるように、比較例 1 および 2 の試料ではカルシウムとマグネシウムの含量にバラツキが生じるとともに、比較例 2 の試料ではブドウ糖の均一性も低下していた。

【 0 0 3 4 】

(試験例 3) 表 3 で示した、安定性試験一箇月後の各試料 131.5g を秤量し、精製水 500mL に添加し、スターラーで攪拌し、目視で観察し、その添加時からの溶解時間を測定した。

【 0 0 3 5 】

【表 2】

サンプル名	溶解時間 (秒)
実施例 1	400
実施例 3	380
比較例 1	650
比較例 2	580

【 0 0 3 6 】

表 2 より、実施例 1 および 3 で製造した粉末透析製剤はほぼ 400 秒以下の溶解速度であったが、比較例 1 および 2 で製造したものは、溶解時間が明らかに延長しており、固結が原因で溶けにくい性質を示していた。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 本発明は結晶水を持った塩化カルシウムと塩化マグネシウムが共存し接触することによって保存中に生じる固結を防止し、各成分の含量均一性に富んだ重曹含有固形透析用製剤を提供するとともに、該固結の防止によって、電解質成分およびpH調整剤を含む製剤（A剤）中にブドウ糖が含まれていても分解が生じにくい固形透析用製剤（A剤）を提供することにある。

【解決手段】 重曹以外の電解質を含む固形透析用製剤（A剤）において、塩化マグネシウムを含み、塩化カルシウムを含まない第1の粒子と、塩化カルシウムを含み、塩化マグネシウムを含まない第2の粒子とを別々に造粒した後、酸とともに混合して固形透析用製剤（A剤）を製造する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 8 8
受付番号	5 0 4 0 0 2 1 0 8 8 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 2月 9日

特願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 8 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 3 5 0 3 6]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 3 日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号

氏 名

ニプロ株式会社